ÜBER DAS

SCHICKSAL DES KODEINS

IM THIERISCHEN ORGANISMUS.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

EDUARD TAUBER

Dr. philos.

STRASSBURG

Universitäts-Buchdruckerei von J. H. Ed. Heitz (Heitz & Mündel)

1892.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Schmiedeberg.**

Ueber das Schicksal des Kodeins im thierischen Organismus.

So zahlreiche Versuche auch angestellt worden sind um den Nachweis der nach Einverleibung in den Thierkörper ausgeschiedenen Alkaloide zu liefern, so sehr fehlt es noch an exacten quantitativen Bestimmungen über die mit den einzelnen Secreten eliminirten Mengen der genannten Substanzen.

Um das Schicksal dieser, für die Therapie wichtigsten und unentbehrlichsten Pflanzenstoffe, im Organismus zu erforschen, d. h. ob und in wie weit eine Zersetzung derselben stattfindet, welche Secretionsorgane an der Elimination betheiligt sind, — darüber sind, zur endgültigen Aufstellung von Gesetzen, quantitative Untersuchungen unumgänglich nothwendig.

Wie unzureichend der blosse qualitative Nachweis der aus dem Thierkörper ausgeschiedenen Stoffe ist, zeigen zur Evidenz die sich widersprechenden Angaben über die Ausscheidungsverhältnisse des Morphins, welches letztere, nach Einigen zum grossen Theil unverändert durch den Harn ausgeschieden, nach Anderen im Organismus zersetzt werden soll.

Die quantitativen Untersuchungen, welche ich über das Schicksal des Morphins im thierischen Organismus[1] angestellt hatte, ergaben, das dass Morphin zum grossen Theil mit den Faeces ausgeschieden wird.

Im Anschluss an diese Untersuchungen habe ich nun mit dem, der chemischen Constitution nach dem Morphin am nächsten stehenden Opiumalkaloide, dem Kodein, Versuche nach der gleichen Richtung ausgeführt.

Das Kodein wurde im Jahre 1832 von Robiquet entdeckt, und zwar anlässlich einer Untersuchung, die er im Auftrage der pharmaceutischen Gesellschaft zu Paris unternommen hatte. — Es handelte sich nämlich um die Prüfung einer von dem Edinburger Apotheker William Gregory veröffentlichten Methode der Darstellung des Morphins aus dem Opium, welche Methode so wenig zeit- wie kostspielig und dabei sehr ergiebig sein sollte.

Robiquet, der genau nach Gregory's Vorschrift und mit der nämlichen Sorte Opiums, welche der Letztere benutzte, gearbeitet hatte, gewann das von Gregory für salzsaures Morphin gehaltene Präparat in verhältnissmässig grosser Menge. Nachdem er aber dieses Präparat in Wasser gelöst und mit Ammoniak gefällt hatte, erhielt er eine, im Verhältniss zu der als salzsaures Morphin berechneten Verbindung, so sehr geringe Quantität Morphins,

[1] Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. XVII, p. 336 ff.

dass er diese Verbindung für ein Gemenge verschiedener Stoffe halten musste.

In der That gelang es ihm auch bei der Verarbeitung grosser Mengen Opiums, wobei er 1 kg des Gregory'schen Präparates gewann, aus der durch Fällung mittelst Ammoniak vom Morphin befreiten Flüssigkeit, durch Krystallisation eine damals noch unbekannte organische Base darzustellen, welche er näher untersuchte und Kodein (ἡ κωδύα, κώδεια) benannte.[1]

Ueber die chemischen Beziehungen des Kodeins zum Morphin, sind die ersten Untersuchungen von Matthiessen und Wright angestellt worden.[2] — Dieselben haben gezeigt, dass beide Alkaloide bei der Behandlung mit conc. Salzsäure ein und dasselbe Apomorphin liefern, und zwar das Morphin unter Abspaltung von Wasser, das Kodein unter Abspaltung von Wasser und Chlormethyl:

$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}H_{19}NO_3} + HCl = H_2O + \underset{\text{Apomorphin}}{C_{17}H_{17}NO_2}$$

$$\underset{\text{Kodein}}{C_{18}H_{21}NO_3} + HCl = H_2O + CH_3Cl + \underset{\text{Apomorphin}}{C_{17}H_{17}NO_2}$$

Aus dieser Reaction schlossen sie, dass das Kodein ein Methyläther des Morphins und ihre bezügliche Constitution folgende sei:

$$C_{17}H_{17}NO \begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix} - C_{17}H_{17}NO \begin{matrix} OH \\ OCH_3 \end{matrix} . —$$

---

[1] Nouvelles observations sur les princip. produits de l'Opium. (Ann. de chim. et de phys. Vol. 51, p. 225. Paris 1832.)

[2] Chem. Ber., Bd. II, 1869, p. 286, 336, 743.

Die Anschauung von Matthiessen und Wright ist später durch Grimaux[1] bestätigt worden, welcher, von der Ansicht ausgehend, dass das Morphin ein phenolartiger Körper, dass Kodein sein Methyläther sei, die Darstellung des Kodeins vermittelst Morphinnatrium und Jodmethyl mit Erfolg versuchte.

Es gelang ihm auf diese Weise das Kodein synthetisch aus dem Morphim darzustellen und den Beweis zu liefern, dass das künstlich dargestellte Alkaloid mit dem natürlichen, aus dem Opium gewonnenen vollkommen identisch ist.

Die Ausbeute nach der Grimaux'schen Methode ist jedoch eine geringe, c. 10%, während hauptsächlich Kodeinjodmethylat (c. 85%) hierbei entsteht.

Das jetzt im Handel vorkommende, seit einigen Jahren immer mehr therapeutische Anwendung findende Kodein, wird von Knoll nach dessen patentirtem Verfahren dargestellt.[2]

Nach diesem wird 1 Theil Morphin in 2 Theilen 90% Alkohol unter Zusatz von soviel Kali- oder Natronlauge, dass alles Morphin in Lösung geht, gelöst.

Diese Lösung wird mit methylschwefelsaurem Kali oder Natron in berechneter oder überschüssiger Menge versetzt und zwei Stunden am Rückflusskühler im Wasserbade erwärmt. — Zur Abscheidung des Kodeins und Wiedergewinnung des unzersetzten Morphins, wird die Reactionsmasse mit Schwefel-

---

[1] Compt. rend., Vol. 92, p. 1140.

[2] Chem. Ber., Bd. XX, 1887, p. 488.

säure neutralisirt, der Alkohol verjagt, der Rückstand mit Wasser verdünnt, das Morphin mit Ammoniak gefällt und abfiltrirt, aus dem Filtrat das Kodein mit Benzol ausgeschüttelt, und in bekannter Weise gereinigt.

Wie die erwähnte Veröffentlichung Gregory's die Entdeckung des Kodeins zur Folge hatte, so war auch die erste therapeutische Anwendung dieses neuen Alkaloides durch ihn veranlasst worden.

Nach Gregory's Versicherung hätten nämlich die Edinburger Aerzte, das nach seiner Methode aus dem Opium dargestellte salzsaure Morphin viel wirksamer als das nach anderer Methode gewonnene Alkaloidsalz gefunden. — Durch die bald nachher erfolgte Entdeckung des Kodeins wurde man darauf geführt, dass der Vorzug des Gregory'schen Präparates durch dessen Kodeingehalt bedingt sei, und wandte dementsprechend das Kodein nach den Indicationen des Morphins an.

Obgleich nun das Kodein im Auslande, ganz besonders in seinem Heimathlande Frankreich, schon seit langer Zeit vielfache therapeutische Verwendung gefunden hat, ist es in Deutschland erst in den letzten Jahren allgemeiner zur Geltung gekommen und sogar in die Pharmacopoe des deutschen Reiches aufgenommen worden.

Hierdurch ist aber auch die Möglichkeit von medicamentösen oder absichtlichen Vergiftungsfällen gegeben und es liegen in der That einige Vergiftungsfälle der ersteren Art bereits vor.

So erwähnt Rabuteau[1] die Intoxication eines Erwachsenen durch Kodeinsyrup, die in 14 Stunden unter comatösen Erscheinungen letal verlaufen war; über die Dosis ist nichts angegeben.

Ein anderer Vergiftungsfall ist in England von Myrtle[2] bei einem Diabetiker beobachtet worden, der 0,24 gr (also das 4—5fache der Maximaldose = 0,05) erhalten hatte.

Angesichts dieser Verhältnisse gewinnen die Eingangs allgemein erörterten Fragen ein ganz besonderes Interesse in Bezug auf das Kodein — umsomehr, als über dieses Alkaloid nur sehr wenige Untersuchungen vorliegen.

Ueber die Abscheidung und den chemischen Nachweis des Kodeins aus organischen Gemengen, sind zuerst von Kubly[3] auf Veranlassung von Dragendorff Versuche angestellt worden. — Durch eine Reihe von Versuchen hatte Dragendorff[4] die Vorzüge des Benzins vor dem Amylalkohol bei der Ausscheidung und Reingewinnung der meisten Alkaloide, unter ihnen auch einiger der im Opium vorkommenden, dargethan.

Speciell für die Alkaloide des Opiums hat Dragendorff nachgewiesen, dass mit Ausnahme des Morphins und Narceins, die übrigen Basen: Narcotin,

---

[1] Gaz. med. 1872, p. 17, 19. — Compt. rend., 74, 17.

[2] Brit. med. Journ. 1874, p. 478.

[3] Ueb. d. Ausscheidung d. Opiumalkaloide b. forens. — Chem. Untersuchungen. (Vierteljahresschr. f. prakt. Pharmacie, Bd. 16. München 1867.)

[4] Beitr. z. d. gerichtl. chem. Nachweis d. Kodeins etc. in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. (Dissert. Dorpat 1870.)

Thebain, Papaverin und Kodein nach der von ihm empfohlenen Abscheidungsmethode mit Benzin isolirt werden können.

Kubly hatte nun zunächst zu prüfen, ob die Anwendung des Benzins zu einer Isolirung der verschiedenen Opiumbasen, dort von Vortheil sei, wo man in gewöhnlichen Fällen eine Vergiftung mit Opium vermuthet und einige der wichtigeren Alkaloide desselben gesondert haben will. — Mit den einzelnen Opiumalkaloiden hatte er vorher vergleichende Löslichkeitsbestimmungen ausgeführt, nach denen das Löslichkeitsverhältniss des Kodeins für Amylalkohol = 15,68 %, für Benzin = 9,60 % beträgt. — Hiernach ist zwar die Löslichkeit des Kodeins in Benzin eine wesentlich geringere als in Amylalkohol, doch war sie immerhin auch in Benzin eine völlig genügende für seine Zwecke.

Da ferner andererseits das Benzin bedeutende Vortheile vor dem Amylalkohol besitzt, welcher bekanntlich beim Eindampfen sich leicht theilweise zersetzt und noch leichter bei der Temperatur, bei der derselbe verdunstet, eine partielle Zersetzung der Alkaloide bedingt, so beschränkte sich Kubly auf die Anwendung des Benzin zu seinen quantitativen Abscheidungsversuchen.

Die Abscheidung der Alkaloide geschah aus einem künstlich bereiteten Speisebrei, bestehend aus Fleisch, Brod und Fett, nach der von Dragendorff angegebenen Methode.

Nach Zusatz von 0,8756 gr Kodein erhielt er im Benzinrückstande = 0,874 gr Kodein wieder.

Die ersten und bis jetzt auch einzigen Versuche über das Verhalten des Kodeins im Thierkörper sind von Schmeemann gleichfalls auf Veranlassung von Dragendorff[1] angestellt worden.

Da keine Angaben über die äusserste Empfindlichkeitsgrenze der zum Nachweis dieser Alkaloide gebräuchlichen Reagentien vorlagen, so suchte Schmemann dieselben wenigstens annähernd zu bestimmen, bevor er zu den Abscheidungs- und sodann Thierversuchen überging. — Zu den Identitätsreaktionen verwandte er Lösungen des Kodeins in Alkohol, die in je 1 ccm = 1,0—0,01 Milligramm enthielten. Diese wurden auf Uhrgläser vertheilt und unter der Glasglocke neben conc. Schwefelsäure der Alkohol verdunstet. — Nachdem hierauf der Rückstand, mit Ausnahme derjenigen Portionen, die mit con. Schwefelsäure, dem Fröhde'schen Reagens und Jodwasser behandelt waren, in 0,5 ccm conc. Schwefelsäure gelöst worden, wurde derselbe sofort mit den verschiedenen Reagentien geprüft.

Die Reactionen mit den Gruppenreagentien, ergaben als äusserste Empfindlichkeitsgrenze :

Phosphormolybdaensäure (Sonnenscheins Reagens) bei 0,01 mgr (1 : 100 000) nach schwachem Niederschlag.

Kaliumquecksilberjodid (Mayers Reagens) bei 0,01 mgr sehr schwachen weissen Niederschlag.

Kaliumwismuthjodid (Dragendorffs Reagens) bei 0,01 mgr noch sehr deutlichem Niederschlag.

Kaliumkadmiumjodid (Marmé's Reagens) gab erst bei 1,0 mgr einen deutlichen weisen Niederschlag.

---

[1] Beiträge zu d. gerichtl. chemisch. Nachweis des Kodeins etc. in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. (Dissert. Dorpat 1870.)

Die spezifischen Alkaloidreagentien ergaben:

Fröhdes Reagens bei 0,05 mgr nur schwache Reaction.

Erdmann's Reagens (conc. Schwefelsäure mit etwas Salpetersäure) bei 0,05 noch Violettfärbung.

Concentrirte Schwefelsäure schwach erwärmt zeigte bei 0,1 mgr eine blassröthliche Färbung. —

Nachdem er mit Hülfe dieser Identitätsreactionen Abscheidungsversuche aus reinen Lösungen des Kodeins durch Schütteln mit Benzin, Chloroform und Amylalkohol angestellt hatte, entschied er sich auch für die Anwendung des Benzins bei seinen übrigen Versuchen.

An die Abscheidungsversuche aus künstlichen Gemengen, bestehend aus Ochsenblut, Milch, Menschenharn mit verschiedenen Mengen Kodeins, schloss er noch einige Versuche an, um den Einfluss des Fäulnissprocesses auf das Kodein (und die andern Opiumalkaloide) kennen zu lernen.

Mit geringen Abweichungen verfuhr er nach der Dragendorff'schen Methode.

Versuche an Thieren. 1. Ein Hund erhielt mit der Nahrung 2 gr reines Kodein in Fliesspapier gehüllt. — Nach einer Stunde trat Erbrechen ein; die erbrochenen Massen bestanden aus unverdauten Fleischstücken, in denen sich das in Fliesspapier gehüllte Kodein (mit Ausnahme eines Stückes, in welchem das Fliesspapier bereits aufgelöst war), fast unverändert vorfand.

Der während der Nacht gelassene Harn wurde der Analyse unterworfen.

Ergebniss der Analyse: Der Benzinauszug aus dem Harn war farblos und hinterliess beim Verdunsten einen krystallinischen Rückstand.

Phosphormolybdaensäure, Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid gaben eine sehr ausgesprochene Reaction. — Die Erdmann'sche Reaction stellte sich ausserordentlich stark ein, auch Fröhde's Reagens lieferte deutliche Reaction.

2. Ein Hund erhielt subcutan an verschiedenen Stellen des Körpers 1 gr essigsaures Kodein. — Es traten Krämpfe des Hintertheiles, starke Dilatation der Pupillen, klonische und tonische Krämpfe der vorderen Extremitäten, heftiger Streckkrampf, verbunden mit Opisthotonus und Trismus ein, worauf das Thier verendete. — Verarbeitet wurden: 1. die Lungen, das Herz und das Blut; 2. die Leber mit der Gallenblase; 3. die Milz; 4. die Nieren und Blase mit Inhalt; 5. das Gehirn; 6. der während des Lebens gelassene Harn.

Ergebnisse der Analyse: Die Benzinauszüge der Lungen, des Herzens und des Blutes hatten mit Kaliumwismuthjodid eine sehr starke, mit Fröhde's Reagens eine deutliche Reaction gegeben; Jodjodkalium und Phosphormolybdaensäure lieferten eine ausgesprochene Reaction, dagegen war die Reaction mit Salpetersäurehalliger Schwefelsäure weniger ausgesprochen. — Die Nieren, die Blase nebst Inhalt gaben mit Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid sehr intensive Reactionen, die Fröhde'sche Reaction erschien durch vorhandene Verunreinigungen etwas maskirt. Die Leber und Gallenblase zeigten mit

Kaliumwismuthjodid, Jodjodkalium und Fröhde's Reagens eine sehr deutliche Reaction.

Der während der Vergiftung gelasseue Harn lieferte mit Jodjodkalium, Kaliumwismuthjodid und Fröhde's Reagens negative Resulate.

Die Milz gab mit Kaliumwismuthjodid keine, mit Fröhde's Reagens kaum eine, mit Jodjodkalium dagegen eine deutliche Reaction. —?!—

Das Gehirn gab mit Jodjodkalinm eine sehr intensive, mit Kaliumwismuthjodid eine deutliche und mit Fröhde's Reagens eine kaum merkliche Reaction.

3. Ein Kater erhielt durch die Schlundsonde 0,5 gr essigsaures Kodein. — Zeigte sich unruhig und bis auf starke Salivation und Pupillenerweiterung keinerlei Symptome von Vergiftung. — Nach vier Stunden wurde das Thier todt gefunden.

Verarbeitet wurden: 1. das Herz, die Lungen und das Blut; 2. der Magen mit Inhalt; 3. der Dünndarm mit Inhalt; 4. der Dickdarm mit Inhalt; 5. die Leber und Gallenblase; 6. die Milz; 7. die Nieren und Harnblase mit Inhalt; 8. das Gehirn.

Ergebnisse der Analyse: Die Benzinanszüge des Herzens, der Lungen und des Blutes gaben mit Fröhde's Reagens nur geringe, mit Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid eine sehr deutliche Reaction. Der Magen zeigte die Reactionen mit Fröhde's Reagens, Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid in exquisitester Weise.

Der Dünndarm ergab mit denselben Reagentien ebenso starke Reaction wie der Magen.

Der Dickdarm lieferte mit Fröhde's Reagens kaum merkliche, mit Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid eine sehr schwache Reaction.

Die Nieren, die Harnblase nebst Inhalt lieferten mit Fröhde's Reagens eine deutliche, mit Jodjodkalium und Kalinmwismuthjodid eine sehr starke Reaction.

Die Leber und Gallenblase lieferten dieselben Resultate wie die Nieren und Harnblase.

Die Milz rief mit Fröhde's Reagens wie mit Jodjodkalium ein negatives Resultat hervor.

Das Gehirn gab mit Jodjodkalium eine schwache, mit Fröhde's Reagens keine Reaction.

Schmeemann glaubte bei der Zusammenfassung der Ergebnisse seiner Versuche zu folgenden Schlüssen berechtigt zu sein:

1. Per os beigebracht lässt sich das Kodein bei letaler Dosis, nach der von ihm angewandten Methode in allen Organen, mit Ausnahme der Milz, des Gehirns und des Dickdarms, mit Sicherheit nachweisen.

2. Bei subcutaner Application des Giftes versprechen in forensischen Fällen die Leber, die Nieren und Harnblase, das Herz, die Lungen und das Blut die meisten Erfolge.

3. Bei nicht letal endenden Vergiftungen wird das Kodein unzweifelhaft durch den Harn eliminirt und kann in demselben schon bei geringer Quantität nachgewiesen werden.

4. Der Fäulnissprocess übt auf das Kodein keinen zersetzenden Einfluss aus.

Sowohl Kubly als auch Schmeemann erwähnen bei allen Versuchen des Benzins, — es ist wohl anzunehmen, dass Beide zur Ausschüttelung des Kodeins Benzol verwendet haben, da sie sonst keine reinen und farblosen Rückstände erhalten haben würden.

Aus den Versuchen Schmeemann's geht zwar zweifellos hervor, dass das Kodein im Thierkörper resorbirt wird, über die Ausscheidungsverhältnisse dieses Alkaloides aus dem Organismus können sie aber durch den Nachweis des Giftes in den verschiedenen Organen, und selbst im Harn vermittelst der Farbenreactionen allein keinen Aufschluss geben.

Ferner ist aus Schmeemann's Versuchen ersichtlich, wie ungeeignet die Gruppenreagentien für den Nachweis eines bestimmten Alkaloides sind.

Im seinem zweiten Versuche gaben die Benzinauszüge der Lungen, des Herzens und des Blutes mit den Gruppenreagentien theils eine starke, theils ausgesprochene, mit den specifischen Reagentien, welche nur allein massgebend sind, theils deutliche, theils unausgesprochene Reaction.

Im dritten Versuche gaben die Lungen, das Herz und das Blut mit Fröhde's Reagens nur geringe, mit den Gruppenreagentien dagegen eine sehr deutliche Reaktion. (!—)

Der Nachweis des Kodeins in den Lungen, dem Herzen und dem Blute ist daher in beiden Versuchen ein fraglicher.

Bevor ich zu den Untersuchungen übergehe, welche ich über das Schicksal des Kodeins im thierischen Organismus angestellt habe, möchte ich noch einige Betrachtungen über die gegenwärtig gebräuchlichen Methoden zur quantitativen Bestimmung der in thierischen Flüssigkeiten, Geweben, Secreten u. s. w. vorkommenden Alkaloide vorausschicken.

Hängt doch von der grösseren oder geringeren Zuverlässigkeit derartiger Methoden der jeweilige Standpunkt ab, auf welchem wir in Bezug auf die Kenntniss von dem Verhalten der Gifte im thierischen und menschlichen Organismus uns befinden, sowie anderseits die Anforderungen in forensischer Beziehung nur mit der Vervollkommnung dieser Methoden gesteigert werden können.

Für die Abscheidung der Alkaloide aus organischen Massen kommen im Allgemeinen zwei Methoden in Betracht. — Die erste Methode beruht auf der Abscheidung durch Ausfällung, wobei die Schwerlöslichkeit jener Verbindungen benutzt wird, welche fast alle Alkaloide mit den sogenannten allgemeinen Alkaloidreagentien, wie z. B. der Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure, Gerbsäure u. s. w. eingehen; — durch Zerlegung dieser Verbindungen mit Alkalien oder alkalischen Erden werden dann die freien Alkaloide isolirt.

Die zweite Methode besteht in der Abscheidung durch Ausschütteln der Alkaloide vermittelst verschiedener, mit Wasser nicht oder nur schwierig

mischbaren Flüssigkeiten. — Diese, in zahlreichen Modificationen angewandte, gegenwärtig auch fast allgemein gebräuchliche Methode beruht auf den verschiedenen Löslichkeitsverhältnissen, welche die freien Pflanzenbasen gegenüber ihren Salzen zeigen. — Während bekanntlich die meisten freien Alkaloide in Wasser sehr schwierig löslich, dagegen, je nach ihrer Natur in Aether, Chloroform, Amylalkohol, Benzol, Petroleumäther etc. löslich sind, zeigen ihre Salze das entgegengesetzte Verhalten, indem sie in Wasser sehr leicht löslich, in den genannten Flüssigkeiten aber unlöslich sind.

Man kann demnach einer angesäuerten wässerigen Lösung, welche neben anderen Stoffen ein Alkaloidsalz enthält, durch Schütteln mit einer der genannten Flüssigkeiten die darin löslichen Stoffe entziehen ohne Verlust an dem letzteren zu erleiden, und ferner aus der so gereinigten Lösung, nachdem sie alkalisch gemacht, durch Schütteln mit der gleichen Flüssigkeit das nun frei gewordene und in letztere übergegangene Alkaloid gewinnen.

Welche von den Flüssigkeiten als Lösungsmittel anzuwenden ist, hängt, wie schon bemerkt, von dem betreffenden Alkaloid ab und wird am besten für jeden speciellen Fall erprobt.

Für den Nachweis der Alkaloide im Allgemeinen hat Dragendorff in seinem «Gange zur Erkennung der durch Ausschüttellung zu isolirenden Alkaloide» die Anwendung sämmtlicher genannten Flüssigkeiten nacheinander, sowohl in saurer als auch in alkalischer Lösung empfohlen.

Was nun die erste, die Fällungsmethode betrifft, so ist dieselbe nur dann von Werth, wenn es sich darum handelt, zu konstatiren, ob überhaupt ein Alkaloid in dem Untersuchungsobjekte vorhanden ist oder nicht. — Für quantitative Bestimmungen ist sie nicht geeignet, weil erstens die gefällten Alkaloidverbindungen keine genügend constante Zusammensetzung besitzen, auch nicht ganz unlöslich sind, und zweitens die Isolirung der freien Basen durch Zerlegung dieser Verbindungen nicht ohne Verlust zu bewerkstelligen ist.

Die zweite, die Ausschüttelungsmethode ist jedenfalls für den qualitativen Nachweis eines Alkaloides die brauchbarste; — zum Zwecke der quantitativen Bestimmungen erscheint sie besonders da geeignet, wo es sich um Alkaloide handelt, welche im freien Zustande in Wasser mehr oder weniger leicht löslich sind.

Die quantitative Bestimmung derjenigen Alkaloide, die im freien Zustande in Wasser nur schwierig löslich sind, dürfte dagegen besser durch Fällung mit stärkeren Basen, z. B. der Alkalien, resp. ihrer kohlensauren oder noch besser sauren-kohlensauren Salze auszuführen sein; — selbstverständlich nachdem die Alkaloide in geeigneter Weise von allen störenden Beimengungen befreit sind.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend, habe ich bei den früheren Untersuchungen die quantitative Bestimmung des Morphins durch Fällung vermittelst saurem, kohlensaurem Natrons vorgenommen.

Das Löslichkeitsverhältniss des Morphins ist

1 : 1000 für Wasser von gewöhnlicher Temperatur, so dass sich noch eine Correction für das in Lösung gebliebene Morphin anbringen und somit eine genaue Gewichtsanalyse ausführen liess.

Andererseits habe ich demgemäss bei den hier folgenden Untersuchungen über das Schicksal des Kodeins im thierischen Organismus die quantitative Bestimmung dieses Alkaloides vermittelst der Ausschüttellungsmethode vorgenommen, weil das Kodein, abweichend vom Morphin, im freien Zustande in Wasser ziemlich löslich ist (1,28% bei 15°) und durch kohlensaure Alkalien aus seinen Lösungen nicht gefällt wird.

Um mich zunächst von der Zuverlässigkeit der Ausschüttelungsmethode zu überzeugen, stellte ich noch einige Vorversuche an.

1. 0,2 gr phosphorsaures Kodein in 10 ccm destillirtem Wasser gelöst, mit Amoniak stark alkalisch gemacht, wurden wiederholt mit Aether im Scheidetrichter so lange geschüttelt, bis der abgehobene Aether beim Verdunsten keinen Rückstand mehr hinterliess.

Die vereinigten Aetherauszüge wurden verdunstet, der Rückstand in entwässertem Aether gelöst und diese Lösung in einer tarirten Glasschale bei gewöhnlichen Temperatur der Verdunstung überlassen, bei 100° c. getrocknet und dann gewogen.

Das in kleinen Krystallen erhaltene Kodein wog = 0,1395 gr = 98,9 %.

0,2 gr Kodeinphosphat ($C_{18}H_{21}NO_3$)
$PO_4H_3 + 1\ 1/2\ H_2O$ = 0,1410 Kodein.

2. 0,2 gr Kodeinphosphat in derselben Weise behandelt ergaben = 0,13963 gr Kodein = 99 %.

3. 0,2 gr Kodeinphosphat mit Benzol ausgeschüttelt ergaben = 0,1398 gr = 99,1 %.

4. 0,2 gr Kodeinphosphat mit Benzol ausgeschüttelt = 0,1399 gr = 99,2 %.

Da sich hiernach die Ausschuttelungsmethode als vollkommen brauchbar erwiesen hat, so wandte ich dieselbe bei folgenden Versuchen an.

Ein Hund erhielt mehrere Tage hindurch dreimal täglich 0,12 gr Kodeinphosphat subcutan an verschiedenen Stellen des Körpers injicirt, im Ganzen = 1,6 gr.

Der Harn, sowohl wie die Fäces sind täglich bis zum dritten Tage nach der letzten Injection gesammelt worden.

Der Gesammtharn wurde filtrirt, mit einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure angesäuert und bis zur Syrupconsistenz vorsichtig auf dem Wasserbade eingedampft. Die so eingeengte Flüssigkeit wurde mit 95% Alkohol so lange versetzt, als sich noch ein Niederschlag bildete, ordentlich digerirt und nach klarem Absetzen der Niederschlag abfiltrirt und mit Alkohol ausgewaschen. — Das alkoholische Filtrat wurde verdunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, filtrirt und die saure Lösung so lange mit Aether geschüttelt, als dieser noch gefarbt wurde. Die vom Aether getrennte wässerige Flüssigkeit wurde jetzt mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und mit Aether wiederholt im Scheidetrichter geschüttelt, bis der Aetherauszug einen im Verhältniss zum angewandten Volumen Aether nur geringen Rückstand hinterliess. — Sodann wurde die Ausschüttelung mit Benzol fortgesetzt, um den im Harn noch befindlichen Rest von Kodein zu gewinnen. — Der Aether, welcher bekanntlich bis zu 10% Wasser aufnehmen kann, verliert in dem Verhältniss an

Lösungsvermögen, so dass kleine Mengen des Alkaloides unverhältnissmässig viel Aether bedürfen, um vollständig ausgeschüttelt werden zu können.) — Ich habe den Aether angewandt, weil derselbe sehr schöne grosse Krystalle von Kodein liefert, und ausserdem weniger kostspielig ist, als Benzol.

Die Aether-Benzolauszüge wurden durch Schütteln mit destillirtem Wasser gewaschen, nach der Trennung vom Wasser verdunstet und der Rückstand in entwässertem Aether gelöst. — Diese Lösung wurde nun, wie bei den Vorproben, in einer tarirten Glasschale verdunstet, bei 100° C. getrocknet und dann gewogen.

Ergebniss der Harnanalyse:

Der Aether-Benzolauszug nach der Reinigung und nach dem Umkrystallisiren aus wasserfreiem Aether, kleine wasserfreie Krystalle von rhombisch abgestumpften Octaaedern hinterlassend, (Schmelzpunkte = 153° C.), wog

= 0,972 gr Kodein.
= 86,2 %.

1,6 gr ($C_{18}H_{21}NO_3$, PO_4H_3 + 1 1/2 H_2O.)
= 0,128 gr Kodein.

Die Faeces wurden getrocknet, im Porzellanmörser fein zerrieben, die pulverförmige Masse mit schwefelsäurehaltigem Wasser aufgenommen, filtrirt und der Rückstand mit angesäuertem Wasser ausgewaschen. — Das Filtrat und Waschwasser wurde

nach dem Einengen auf dem Wasserbade mit dem 3-4fachen Volumen Alkohol versetzt, digerirt und einige Zeit stehen gelassen. — Nachdem der Niederschlag sich klar abgesetzt, wurde er abfiltrirt, mit Alkohol ausgewaschen und das alkoholische Filtrat verdunstet. — Das übrige Verfahren war das nämliche wie jenes beim Harn.

Ergebniss der Analyse der Faeces:

Der Aether-Benzolauszug hatte nach dem Verdunsten und dem Umkrystallisiren aus wasserfreiem Aether die gleichen Krystalle wie jene aus dem Harn gewonnenen geliefert.

Gewicht = 0,1263 gr Kodein
= 11,2 %.

Somit ist das Gesammtergebniss;

= 86,2 % Kodein im Harn
11,2 % » in den Faeces.

zusammen 97,4 % Kodein.

Ausser der charakteristischen Krystallform und dem Schmelzpunkt zeigte das so erhaltene Kodein die spezifischen Reaktionen: Blaufärbung beim Erwärmen mit conc. Schwefelsäure allein, intensiver beim Erwärmen nach Zusatz von sehr wenig Eisenchlorid oder nach Zusatz von etwas Salpetersäure. — Mit Fröhde's Reagens zeigte es beim Erwärmen zunächst eine gelbe Farbe, welche durch Grün in Blau überging.

Das Schicksal des Kodeins im thierischen Organismus ist nach diesen Untersuchungen in den hierbei resultirenden Zahlen so klar und bestimmt ausgedrückt, dass ich weitere Versuche nicht für nothwendig erachtete.

Es ergibt sich schliesslich aus vorstehenden Resultaten, dass bei Vergiftungsfällen mit Kodein die nicht letal verlaufen, in erster Linie der Harn, demnächst die Faeces positive Ergebnisse werden liefern müssen; bei letalem Ausgange dagegen die Leber, der Magen mit Inhalt, der Darm, die Nieren und die Harnblase einer chemischen Untersuchung zu unterwerfen sind. —

Den gegenwärtigen Standpunkt der Frage nach dem Schicksal des Alkoloide im thierischen Organismus dürfte folgende Uebersicht über die bisher gewonnenen Resultate am besten veranschaulichen:

Atropin, welches von der Magenschleimhaut sowohl als auch nach subcutaner Einverleibung ziemlich rasch resorbirt wird, geht nach den Untersuchungen von Allan,[1] Cohn und Körner,[2] Harley[3] hauptsächlich in den Harn über. Der

---

[1] Annal. d. Chem. u. Phys., Bd. 84, p. 223.

[2] Berliner klin. Wochenschrift 1865, p. 162.

[3] Brit. med. journ. 1868. März, April.

Harn ist sonach für die Erkennung der Atropinvergiftung von grosser Wichtigkeit.

Veratrin. Ueber dieses Alkaloid liegen hauptsächlich Untersuchungen von Dragendorff[1] und von Masing[2] vor. — Vom Magen aus wird das Veratrin nur langsam resorbirt. — Dragendorff konnte dasselbe noch im Erbrochenen von Katzen finden, bei denen das Erbrechen mehrere Stunden nach der Einnahme begonnen hatte. Das resorbirte Veratrin wird nach Masing ziemlich rasch unverändert durch den Harn ausgeschieden.

Colchicin fand Speyer,[3] welcher unter Dragendorff's Leitung zahlreiche Versuche damit an Katzen anstellte, zum grossen Theil in den Faeces und im Inhalt des Dickdarms wieder, während der Dünndarm frei davon befunden wurde. — Auch gelang ihm der Nachweis im Harn, dagegen nicht im Blute und in den Organen. — Trotz des sorfältigsten Arbeitens ist es den beiden Forschern niemals gelungen, auch nur annähernd die Menge des einverleibten Giftes wieder zu gewinnen, woraus sie schlossen, dass das resorbirte Colchicin theilweise im Organismus zersetzt werde. — Für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Colchicins dürften demnach die Faeces, der Inhalt des Dickdarms und der Harn zu berücksichtigen sein.

---

[1] Beitr. z. d. ger. Chem. einz. org. Gifte. St. Petersburg 1872.

[2] Beitr. f. d. ger. chem. Nachw. d. Strychnins und Veratrins. 1868.

[3] Beitr. z. d. gerichtl. chem. Nachw. des Colchicins. Dorpat 1870. II. Aufl. 1876.

Aconitin wird theilweise vom Magen aus ziemlich rasch resorbirt, theilweise unresorbirt mit den Faeces unverändert ausgeschieden. — Durch den Darm erfolgt die Ausscheidung theilweise auch nur langsam. — Dragendorff[1] konnte nämlich bei einem Hunde, welcher 7 Stunden nach der Eingabe von 0,25 gr Aconitin erschossen worden war, im Magen, im Dünn- und Dickdarm bedeutende Mengen nachweisen. — Der resorbirte Theil des Aconitins wird nach Dragendorff der Hauptmenge nach im Harn ausgeschieden.

Strychnin. Ebenso wie über das Veratrin liegen auch über das Strychnin, die hauptsächlichsten Untersuchungen von Dragendorff und Masing[2] vor. — Nach Eingabe per os fanden sie jedesmal dieses Alkaloid, selbst wenn wiederholtes Erbrechen stattgefunden hatte, noch nach langer Zeit im Magen und in den oberen Parthieen des Dünndarmes. — Am meisten von diesem Gift fanden sie stets in der Leber absolut und relativ, woraus sie auf Zurückhaltung des Strychnins in der Leber schliessen. — Die Ausscheidung durch den Harn scheint nur langsam stattzufinden, da sie erst vom dritten oder vierten Tage an nach der Einverleibung, Strychnin im Harn nachweisen konnten. — Die Elimination überdauerte aber die Darreichung der Giftes um einige Tage, so dass sich daraus die cumulative Wirkung des Strychnins erklärt.

---

[1] Beitr. z. gerichtl. chem. Nachw. einz. org. Gifte. St. Petersburg 1872.

[2] L. c.

Coniin wird nach der ziemlich raschen Resorption von der Schleimhaut des Magens und des Darms aus durch den Harn eliminirt, indem es Zalewsky[1] unter Dragendorff's Leitung gelang, kurz nach der Vergiftung dieses Alkaloid im Harn nachzuweisen.

Curare. Nach den Untersuchungen von Koch,[2] die derselbe unter Dragendorff's Leitung angestellt hatte, geht das einverleibte Curare zum grossen Theile in den Harn über; ein namhafter Theil wird mit den Faeces ausgeschieden und zwar auch nach subcutaner Injection. — Da die Reactionen bei der Leber stets am prägnantesten waren, da ferner Curarin in den Faeces mehrere Tage hindurch nachgewiesen wurde, so hält Koch die Leber für dasjenige Organ, welches am reichlichsten Curarin zurückhalte, das sie erst allmälig ausscheide. — In der Fähigkeit der Leber, dem Pfortaderblute das resorbirte Curarin zu entziehen, erblickt er eine der Ursachen, wesshalb das per os beigebrachte Curarin so schwach wirkte.

Was nun die beiden chemisch sich am nächsten stehenden Opiumalkaloide, das Morphin und das Kodein betrifft, so hatte ich durch quantitative vergleichende Versuche festgestellt, dass, während das erstere, das Morphin,[3] nach subcutaner Injection

---

[1] Untersuchungen über das Corciin in for. Beziehungen. Dorpat 1869.

[2] Versuche über die chem. Nachweisbarkeit des Curarins in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. — (Dissert. Dorpat 1871.)

[3] Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacol., Bd. XXVII, p. 336 ff.

zum grossen Theil mit den Faeces ausgeschieden wird, das Kodein zum weitaus grössten Theil durch den Harn eliminirt wird.

Es lässt sich dieser Unterschied in den Ausscheidungswegen, vielleicht durch das verschiedene Löslichkeitsverhältniss dieser beiden Alkaloide erklären.

Dasselbe verhält sich für Morphin und Kodein wie 1 : 15.

Wie vorstehende Uebersicht veranschaulicht, sind fast alle bisherigen Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse der Alkaloide in qualitativer Weise angestellt werden. — Analog den zuletzt erwähnten Bestimmungen des Morphins und Kodeins auch mit den übrigen Alkaloiden quantitative Versuche anzustellen, wird demnach als die nächste Aufgabe der Zukunft zu betrachten sein.